Beiträge zur Kenntnis der sogenannten terpentinphosphorigen Säure.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

medizinischen Fakultät der Universität zu Rostock

vorgelegt von

Ernst Sieburg
aus Borken i. Westfalen.

ACAD. MEDICAT. BIBL.

ROSTOCK 1912
Carl Hinstorffs Buchdruckerei (E. Erichson).

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
zu Rostock.

Referent: Herr Prof. Dr. K o b e r t.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553615_0105

Beiträge zur Kenntnis der sogenannten terpentinphosphorigen Säure.

Von

Ernst Sieburg.

(Aus dem Institut für Pharmakologie und physiologische Chemie der Universität Rostock.)

(Eingegangen am 27. Juni 1912.)

„Man macht mit dem Phosphor eine Menge ganz amüsanter Experimente. Er ist eine derjenigen Substanzen, mit deren Hilfe die Magiker Operationen ausführen können, die den nicht Eingeweihten in Erstaunen setzen. Der Gebrauch des Phosphors ist sehr beschränkt; in den chemischen Laboratorien dient er zur Analyse der Luft infolge seiner großen Verwandtschaft zum Sauerstoff."

Mit diesem Zitat aus Maques' Dictionaire der Chemie vom Jahre 1785 leiten Ph. Munk und E. Leyden[1]) ihre Monographie über die akute Phosphorvergiftung ein. Die beiden Autoren wenden sich sehr entschieden gegen eine Einschränkung der Fabrikation des Phosphors aus Rücksicht für mögliche Vergiftungen, „da der Phosphor für die allgemeine Kultur ein absolut notwendiges Mittel geworden ist".

Nun, auf diesem Standpunkte stehen wir heute kaum mehr. Das deutsche Reichsgesetz vom 10. V. 1903 setzt den Phosphor — gemeint ist immer der gelbe Phosphor — zum großen Teil außer Kurs, indem es seine Verwendung zur Herstellung von Zündhölzern verbietet. Seiner Verbannung aus dem Arzneischatz redet kein geringerer als Hans Horst Meyer[2]) das Wort, indem er ihn durch den sicherer dosierbaren Arsenik ersetzt wissen will.

Um so größeren Raum beansprucht das Kapitel „Phosphor" in

---

[1]) Ph. Munk und E. Leyden, Die akute Phosphorvergiftung, Berlin 1865.

[2]) H. H. Meyer und R. Gottlieb, Die experimentelle Pharmakologie, Berlin und Wien 1910.

den toxikologischen Werken. Er ist vorwiegend ein Weibergift[1]) und zwar ein ebenso gefährliches als unverläßliches und gleichwohl immer wieder angewendetes Fruchtabtreibungsmittel. In einigen Ländern, Skandinavien, Rußland und vor allem Österreich (Prag), scheint es zu diesem Zwecke geradezu Modemittel zu sein[2]).

Es ist daher recht verständlich, wenn viel Zeit und Mühe darauf verwandt worden ist, ein zuverläßliches Antidot herauszufinden. Daß die Herausbeförderung des Giftes aus dem Organismus durch schleunige Entleerung des Magens und des Darmkanals, wie bei jeder Vergiftung anzustreben ist, weiß jeder. Leider setzen sich die Phosphorstückchen (z. B. von Zündholzköpfchen) in der Schleimhaut des Magendarmkanals oft so fest, daß die sorgfältigste Entleerung des Magens und Darms sie nicht zu entfernen vermag. Weiter wird dies Verfahren oft erfolglos, weil schon vor dem Zuziehen des Arztes Resorption tödlicher Mengen eingetreten ist. Wir müssen daher doch oft noch nach einem wirklichen Antidot greifen. Physiologisch-pharmakologische Gegenmittel, d. h. Mittel, die die Wirkung des Giftes in jeder Beziehung paralysieren, wie dies z. B. bei Atropin-Muscarin der Fall ist, sind bei der Mannigfaltigkeit der Wirkungen unseres Giftes kaum denkbar. Es bleiben uns also nur noch diejenigen Gegenmittel, die den Phosphor auf chemischem Wege in eine ungiftige bzw. weniger giftige Verbindung umwandeln. Ein solches ist das in dieser Beziehung von W. Straub[3]) näher studierte und schon von Munk und Leyden empfohlene Kupfersulfat, das wenn es seine Schuldigkeit als Emeticum getan hat, den in den tieferen Verdauungswegen noch befindlichen Phosphor mit einer unlöslichen Schicht von Kupferphosphor umgibt. — Da ferner sämtliche Oxydationsprodukte des Phosphors, von den niedrigsten bis zu den höchsten, ungiftig sind[4]), hat es Sinn, den im Organismus befindlichen freien Phosphor in solche überzuführen. Die gebräuchlichsten hierzu empfohlenen und allgemein anerkannten Mittel sind das Wasserstoffsuperoxyd und das Kaliumpermanganat.

Eine Substanz, deren Wirksamkeit bei der akuten Phosphorvergiftung sehr umstritten wird, ist das Terpentinöl, frisch destilliertes und altes, ozonisiertes.

Nach einigen Autoren entstehen bei Einwirkung von Terpentinöl auf Phosphor Oxydationsprodukte des letzteren, nach anderen eine eigenartige neue, ungiftige Verbindung, wieder nach anderen überhaupt nichts, d. h. der Phosphor löst sich nur nach physikalischen Gesetzen im Terpentinöl. Die Beziehungen des Phosphors zum Terpentinöl und

---

[1]) J. Kratter, Beiträge zur Lehre von den Vergiftungen, Leipzig 1905.

[2]) R. Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen, II. Aufl., Stuttgart 1902 bis 1906.

[3]) W. Straub, Zeitschr. f. anorgan. Chem. **35**, 1903.

[4]) R. Kobert, Intoxikationen.

die sich daran anschließenden Folgerungen zu studieren, war meine Aufgabe. Über die von mir dabei gefundenen Tatsachen zu berichten ist der Zweck nachstehender Abhandlung.

Man kann sich ungefähr ein Bild davon machen, wie die Frage steht, wenn man die Lehrbücher der Pharmakologie und Toxikologie, die der Studierende und Praktiker für gewöhnlich in der Hand hat, durchblättert. Einige Stimmen seien herausgegriffen. C. Binz[1]) sagt: „Terpentinöl soll die akute Vergiftung durch gelben Phosphor mit Erfolg bekämpfen .... jedoch macht ein guter Teil der Berichte den Eindruck, daß die Heilung auf zu geringe Dosen des Giftes und ähnliche günstige Umstände zurückzuführen sei." O. Schmiedeberg[2]) meint: „Terpentinöl ist zur Oxydation des Phosphors im Magen bei Vergiftungen mit letzterem empfohlen worden." Nach Cloëtta-Filehne[3]) ist die Darreichung des Ol. Terebinthinae als Antidot von zweifelhaftem Werte. H. H. Meyer[4]) drückt sich genau so aus: das Mittel ist von fraglicher Wirkung. — L. Lewin[5]) registriert auch nur: Terpentinöl ist empfohlen worden. — F. Penzoldt[6]) sagt: Terpentinöl ist innerlich als Antidot bei Phosphorvergiftung zuweilen nützlich, ... es hat sich im Tierversuch und auch in einigen Vergiftungsfällen als chemisches Gegengift bewährt. — H. von Tappeiner[7]) und E. Poulsson[8]) machen den Leser nicht von vorneherein durch ihre kühle Skepsis kopfscheu, sondern stellen unser Mittel den anderen ebenbürtig an die Seite. R. Kobert[9]) empfiehlt es sogar mit einer gewissen Wärme, selbst gegen den bereits resorbierten Phosphor! — Man sieht: in der Mehrzahl wenn nicht gerade Ablehnung, so doch äußerste Zurückhaltung.

Die Geschichte der antidotarischen Verabfolgung von Terpentinöl setzt ein mit einer Beobachtung von P. E. Andant de Dox im Jahre 1868. Er hatte einen 63jährigen Suicidkandidaten zu behandeln, der nach Einnahme von den Zündholzköpfen aus drei Schachteln, ca. 120 bis 140 Stück, aus irgendeinem Grunde Terpentinöl hinterhertrank und

---

[1]) C. Binz, Vorlesungen über Pharmakologie, Berlin 1884.

[2]) O. Schmiedeberg, Grundriß der Pharmakologie, Leipzig 1902.

[3]) A. Cloëttas Lehrbuch der Arzneimittellehre, herausgegeb. von W. Filehne, Freiburg 1892.

[4]) H. H. Meyer und R. Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie.

[5]) L. Lewin, Lehrbuch der Toxikologie, Wien und Leipzig 1885.

[6]) F. Penzoldt, Lehrbuch der klinischen Arzneibehandlung, Jena 1908.

[7]) H. von Tappeiner, Lehrbuch der Arzneimittellehre, Leipzig 1904.

[8]) E. Poulsson, Lehrbuch der Pharmakologie, deutsch von F. Leskien, Leipzig 1910.

[9]) R. Kobert, Intoxikationen. — Lehrbuch der Pharmakotherapie, Stuttgart 1908. — Kompendium der Toxikologie, V. Auflage, Stuttgart 1912.

merkwürdigerweise, ohne das typische klinische Vergiftungsbild zu zeigen, schnell genaß. Diese Tatsache veranlaßte ihn und L. Sorbets, das Mittel in weiter vorgekommenen Fällen zu geben — und zwar mit gleichgutem Erfolge[1]). Das reizte zu Laboratoriumsversuchen, die vorzugsweise von französischen Ärzten vorgenommen wurden, teils mit, teils ohne jeden Erfolg[2]). — H. Köhler[1]) glaubte 1870 eine Frau durch die Terpentinöltherapie gerettet zu haben und unterwarf daraufhin die Frage einer eingehenden experimentellen Prüfung[1]) namentlich auch in chemischer Hinsicht. Seine therapeutischen Resultate lauten dahin, daß Terpentinöl imstande ist, eine bedeutende Menge von Phosphor zu entgiften. Durch Reagensglasversuche stellte er fest, daß sich Phosphor mit dem Terpentinöl zu einer reduzierenden Substanz verbindet, die er terpentinphosphorige Säure nennt. Er zeigte an Tieren, denen er sie verfütterte, ihre relative Ungiftigkeit und will sie sogar unverändert im Harn nachgewiesen haben. Er deduziert dann weiter: diese Verbindung muß es also sein, in die der giftige Phosphor bei Terpentinölmedikation übergeführt wird.

Aber sie entsteht nur, wenn man altes, sog. ozonisiertes Terpentinöl verabreicht und ein zweites Aber: sie entsteht im Organismus auch nur, wenn sich die beiden Komponenten schon im Magen begegnen. Diese präzisen Angaben Koehlers, die den Eindruck erwecken, über die uns hier interessierende Frage ein klares Bild zu geben, wurden bestätigt von Rommelaire[3]). Um dieselbe Zeit experimentierten auch Vetter[4]) und Roessingh[5]), sie fanden aber eine antitoxische Wirkung nur bei einem Terpentinöl ganz bestimmter Herkunft: dem Ol. Terebinth. gallicum, von anderen Sorten weder bei frischem noch altem. O. Busch (l. c.) in Dorpat benutzte unter R. Koberts und G. Dragendorffs Leitung zu weiteren Versuchen sauerstoffhaltiges französisches Terpentinöl und stellte fest, daß durch dasselbe bis zu einem gewissen Grade eine Kompensation der Phosphorwirkung, auch wenn Phosphor subcutan und Terpentinöl per os gegeben wurde, erreicht werden kann — von der eben tödlichen Phosphordosis bis ungefähr 1,0 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Die sog. terpentinphosphorige Säure Köhlers extra corpus dargestellt, hält er für ein in der Weise des Phosphors, nur in viel milderer Form wirkendes Gift. — V. Plavec[6]) der im

[1]) Zitiert nach: H. Köhler, Über Wert und Bedeutung des Terpentinöls bei der Therapie der akuten Phosphorvergiftung, Halle 1872. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 7, 1870.

[2]) Ausführliches darüber siehe bei O. Busch, Experimentelle Versuche über die Wirksamkeit des Terpentinöls als Antidot bei der akuten Phosphorvergiftung.

[3]) Rommelaire, Jahresber. f. ges. Med. v. Virchow-Hirsch, 454, 1874, Schmidts Jahrb. **154**, 19.

[4]) Vetter, Virchows Archiv **53**, 168, 1871.

[5]) Roessingh, Schmidts Jahrb. **156**, 19, 1872.

[6]) V. Plavec, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **48**, 150, 1902.

Prager Stadtkrankenhaus eine Unmenge von Phosphorvergiftungen zu beobachten Gelegenheit hatte, unterzog die Frage einer neuen Prüfung, wobei er besonderen Wert auf eine eventuelle Entgiftung des resorbierten Phosphors legt. Er selbst drückt sich dahin aus, daß die Darreichung des rektifizierten Terpentinöls keine antidotarische Wirkung auf den resorbierten Phosphor zur Folge hat. Gehen wir auf seine Arbeit etwas näher ein.

Er experimentierte mit 23 Hunden von 6 bis 9 kg und fand als tödliche Dosis Phosphor subcutan injiziert etwa 0,02 bis 0,03 g, also pro Kilogramm Hund etwa 3 mg. Den Phosphor spritzte er in Form einer Öllösung 1:80 subcutan ein, das rektifizierte Terpentinöl gab er per os. Die Hunde, die mehr als die tödliche Dosis Phosphor erhielten (wieviel?!) gingen in annähernd derselben Zeit von 9 bis 36 Stunden zugrunde, obwohl einigen von ihnen mehrmals das Terpentinöl verabreicht wurde. Von Tieren, die annähernd die eben tödliche Phosphordosis erhielten, beobachtete Plavec 7 ohne, 10 mit Terpentinbehandlung. Von den 7 ersten starben 6, von den anderen 10 nur 7. Die am Leben gebliebenen Hunde, also auch die behandelten, boten die Zeichen einer schweren Erkrankung dar.

Daß Plavec, wenn er die Einwirkung von Terpentinöl auf den resorbierten Phosphor studieren wollte, letzteren subcutan applizierte, ist ohne Zweifel richtiger, als wenn er ihn per os eingegeben hätte. Denn aus dem Magen wird ja häufig ein mehr oder weniger großer Teil durch baldiges Erbrechen entfernt. Ob die zurückbleibenden Phosphormengen, die darauf zur Resorption gelangen, überhaupt noch in tötender Menge vorhanden sind, ist fraglich. Gibt man nun Terpentinöl, und bleibt das Tier am Leben, so wäre es in diesem Falle durchaus unstatthaft, von einer lebensrettenden Wirkung des Terpentinöls zu reden.

In den Fällen, wo Plavec antidotarisch Terpentin gab, reichte er es in Gelatinekapseln. Wir wollen annehmen, daß er es in genügender Menge gab. Eine wichtige Angabe aber vermißt man in seiner Arbeit, nämlich wann nach der vergiftenden Injektion er es reichte. Über das Verhältnis von Phosphor zum Blut soll erst später gesprochen werden. Hier nur soviel darüber: Wartet man mit der Beibringung des Gegenmittels länger und läßt man den Phosphor genügend Zeit, sich mit den Lipoiden der Blutkörperchen zu verankern und seine deletären Wirkungen auf andere edle Organe zu entfalten, so ist dann von einer Terpentinöldarreichung kaum mehr viel zu erwarten. Auch vermißt man Versuche, die Köhler allerdings schon angestellt hat, in denen das Terpentinöl ebenfalls subcutan gegeben wurde. Von den 17 Tieren, die die annähernd gerade tödliche Dosis erhielten, wurden 10 mit Terpentinöl behandelt und es blieben 3 am Leben, von den 7 nicht behandelten 1. Somit sind von den ersteren im Verhältnis zu den letzteren doch noch 16% mehr mit dem Leben davon gekommen. Ob dies als Rechenkunststückchen, Zufall oder doch noch zugunsten des Terpentinöls zu deuten ist, mag der Leser selbst entscheiden.

Plavec schließt: „Abgesehen von der minimalen und dadurch schon zweifelhaften Wirkung, die Busch beobachtet hat, können wir auf Grund dieser Versuche mit rektifiziertem und jener von Köhler, Rommelaire u. a. mit oxydiertem Terpentinöl sagen, daß weder das reine noch daß oxydierte Terpentinöl eine solche Wirkung auf den resorbierten Phosphor ausübt, daß sich dieselbe antidotarisch ausnutzen lassen würde."

Auf den noch im Magendarmtraktus befindlichen Phosphor stellen einige Autoren jede therapeutische Wirkung von Terpentinöl irgendwelcher Art überhaupt in Abrede, andere schreiben eine solche nur französischem Öl zu, wieder andere und zwar die meisten behaupten diese nur vom alten, ozonisierten Terpentinöl. So steht die Frage heute[1]).

Diese Verwirrtheit der Ansichten beruht unserer Meinung nach zum guten Teil auf unklaren Vorstellungen über die Einwirkungsweise des Terpentinöls auf elementaren Phosphor.

Schon der Fall Andants, der ja überhaupt die Veranlassung zum Studium unserer Therapie bot, ist in dieser Hinsicht lehrreich. Der betreffende Patient trank nach dem Verschlucken der Streichholzköpfchen Terpentinöl hinterher „damit die Wirkung recht sicher erfolge", wie Busch angibt. Ein bemerkenswertes physiologisch-chemisches Denken von einem 63jährigen Arbeiter! Aber möglich, daß hier die Vorstellung herrschte, daß das gelöste Gift schneller zur Resorption gelangt, und damit die Wirkung prompter eintritt. Wie vor der Anwendung von Ricinusöl, so warnen einige Pharmakologen mit erhobenem Finger auch vor der antidotarischen Verwendung des frischen Terpentinöls, da solches als Lösungsmittel des Phosphors seine Resorption nur beschleunige. Bamberger[2]) behauptet dies auch von ozonisierten Terpentinöl. Die entgiftende Einwirkungsweise des letzteren auf den Phosphor suchte Personne als Erster[3]) dahin zu erklären, daß intra corpus das sauerstoffhaltige ätherische Öl den Phosphor hindere, sich auf Kosten des Blutsauerstoffes zu oxydieren. Damit war gleichzeitig einer Theorie über die Giftwirkung des Phosphors Ausdruck gegeben, der aber wie auch diesem Erklärungsversuch des Terpentineinflusses von Curier und Vigier[4]) wohl mit Recht widersprochen wurde. Ganz ähnlich stellt sich K. Stich[5]) sowohl die Giftwirkung des Phosphors als auch die denselben entgiftende Terpentinwirkung vor. Diese Theorie ist durch nichts bewiesen. Einige Autoren, unter ihnen Binz (l. c.) glauben, daß der vom ozonisierten ätherischen Öl locker gebundene Sauerstoff den

---

[1]) V. Plavec, Wiener med. Presse, Nr. 11 bis 16, 1904. (Hier erschöpfende Literatur der gesamten Therapie bei Phosphorvergiftung.)

[2]) Bamberger, Wiener med. Presse **1872**, 65, 89, 315, 356.

[3]) Personne, Compt. rend. **58**, 543, 1869.

[4]) Curier und Vigier, Gaz. med. de Paris, **1869**, Nr. 49.

[5]) K. Stich, Wiener klin. Wochenschr. **1901**, Nr. 8; Münch. med. Wochenschr. **1902**, Nr. 32; Pharmakol. Zeitg. **1902**, Nr. 51.

Phosphor zu viel weniger bzw. gar nicht giftigen anorganischen Phosphorverbindungen verbrenne, zu phosphoriger Säure oder zu Phosphorsäure. Gestützt wird diese Ansicht durch die Versuche von Thiernesse und Casse[1]), die den phosphorvergifteten Tieren Sauerstoff direkt ins venöse Blut einführten und hiermit günstige Resultate erzielten. Sehr erschüttert wurden jedoch diese Angaben durch die zahlreichen, nach verschiedenen Richtungen hin modifizierten, sehr exakten Versuche von V. Plavec[2]), der Meerschweinchen, bei denen elementarer Phosphor im Blute kreiste, kondensierten Sauerstoff und in anderen Versuchsreihen ozonisierte Luft einatmen ließ. Die Erwartung, daß die mehrfache Erhöhung der Tension des Sauerstoffes im Blute die Oxydation des Phosphors wesentlich beschleunige, und daß dadurch die giftige Wirkung des resorbierten Phosphors größtenteils beseitigt werde, erfüllte sich nicht. Diese Maßnahmen hatten auf den Verlauf der Vergiftung keinen sichtlichen Einfluß. — Es ist unseres Wissens niemals allen Ernstes behauptet worden, doch könnte einer einmal daran denken, daß das Terpentinöl, wie die meisten ätherischen Öle, schwach nierenreizend wirkt, die Diurese steigert und in dieser mehr mechanischen Durchspülung des Organismus seine gewisse antidotarische Wirkung zu suchen ist. Doch wird jeder, der nun einigermaßen Kenntnis von der Lehre der Phosphorvergiftung, wie sie heute herrscht, hat, die Annahme weit von der Hand zu weisen.

Es bleibt uns also noch die Erklärung, daß Phosphor im Kontakt mit dem ätherischen Öl eine oder mehrere ungiftige bzw. wenig giftige Verbindungen eingeht. Eine solche Substanz ist zuerst von H. Köhler, wie schon erwähnt, beschrieben worden als terpentinphosphorige Säure.

Der einzige, der die Existenz dieser sog. terpentinphosphorigen Säure direkt und zwar sehr energisch bestreitet, ist K. Stich. Seine Behauptungen stützen sich aber nicht auf exakte Beobachtungen und Versuche. Die Brauchbarkeit des Terpentinöls als Antidot bei Phosphorvergiftungen gibt er nach den reichlich vorliegenden zuverlässigen klinischen Beobachtungen zu. Über das Zustandekommen der Entgiftung hat er ziemlich dieselben Vorstellungen wie Personne, die längst widerlegt sind. Stich gibt an: Dieselben Krystalle, die bisher als terpentinphosphorige Säure bezeichnet wurden, erhält man auch aus anderen Lösungen des Phosphors, aus Benzol, aus Mandelöl und anderen fetten Ölen, wenn der Phosphor konzentriert gelöst ist. Sie werden erhalten aus der kalten konzentrierten Benzollösung beim Verdunsten und aus den bei 50 bis 60° mit Phosphor gesättigten Öllösung beim Erkalten.

Aus den Öllösungen scheiden sich neben den Krystallen auch durchsichtige Tropfen von Phosphor ab . . . . Die Annahme, daß in der

[1]) Thiernesse und Casse, Schmidts Jahrb. **168**, 130, 1875.
[2]) V. Plavec, Arch. f. ges. Physiol. **104**, 1904.

früher beschriebenen spermazetartigen Krystallmasse eine Verbindung des Phosphors mit Pinen vorliegt, ist damit zu erklären, daß Phosphor beim Verdunsten aus einer Terpentinöllösung auskrystallisiert, daß durch ihn ozonisiertes Öl die Krystallisation firnißartig bedeckt und schwer von ihnen zu trennen ist . . . . Aus Benzollösungen scheidet sich Phosphor bei Zusatz einer kleinen Menge Terpentinöl in feinen tannennadelförmigen Krystallskeletten oder häufiger in kleinen Tropfen ab. Seine Behauptungen erhärtet Stich endlich durch folgenden Schlußsatz: „Die Bildung einer terpentinphosphorigen Säure, von der übrigens auch in der neuesten Auflage des Beilstein nichts zu lesen ist, kann nicht erwartet werden."

Die Angaben Stichs betr. die terpentinphosphorige Säure wurden von A. Fischer[1]) widerlegt.

Schon 1826 stellte A. Walcker[2]) eine Einwirkung gewisser ätherischer Öle — unter ihnen rektifiziertes Terpentinöl — auf die Lösung des Phosphors in fetten Ölen fest. Er bemerkte, daß nach Hinzufügen kleiner Mengen dieser Substanzen das Leuchten der Phosphorlösungen augenblicklich verschwindet.

Der Apotheker Jonas[3]) in Eilenburg befaßte sich um 1840 mit der Herstellung von Lacken und Firnissen und erhielt aus Phosphor und Terpentinöl eine feste Substanz, von der er sagt: „Diese höchst interessante Verbindung des Phosphors mit den basischen Ölen, z. B. Terpentinöl und Citronenöl, die krystallinische Verbindungen zu sein scheinen, ist wie mir scheint, den Chemikern noch entgangen. Man erhält sie durch Auflösen des Phosphors in gedachten Ölen in geschlossenen Gefäßen, worauf die ganze Masse des Öles wie eine wallrath-ähnliche Masse erstarrt; der Luft ausgesetzt, verharzt, wie bekannt ist, das ätherische Öl mit Phosphor sehr schnell und man kann die geringste Menge des noch unzersetzten Phosphors in diesen Ölen erkennen, wenn man dieselben mittels Schwefelsäurehydrat zersetzt, wo die Masse dann herrlich phosphoresziert."

Die durch die Fälle von Andant und Sorbet für die praktische Medizin akut gewordene Frage über das Reaktionsprodukt aus Phosphor und Terpentinöl studierte dann um 1870 H. Köhler (l. c.) genauer von der chemischen Seite her. Hier im Auszug seine Resultate. Beim Zusammenbringen von Phosphor mit Terpentinöl im offenen Kolben — also bei Luftzutritt! — bei einer Temperatur von 40° (wohl R.? Verf.) wird unter häufigem Umschwenken neben etwas rotem Phosphor eine wallrathartige Substanz von krystallinischem Gefüge erhalten, die durch Abpressen von anhaftender Flüssigkeit befreit wird. Eine von Köhler 1870 dargestellte, in einer dicken Glasröhre eingeschmolzene Portion erbte Kobert von Köhler und hat sie noch viele Jahre aufbewahrt. Sie hatte ihren Charakter nicht im mindesten geändert. Der

[1]) A. Fischer, Arch. f. d. ges. Physiol. **97**, 1903.

[2]) A. Walcker, Poggendorfs Annal. d. Phys. u. Chem. 6, 1826.

[3]) Jonas, Liebigs Annal. d. Chem. **34**, 1846.

Luft ausgesetzt, verändert diese Masse sich sehr bald; sie wird gelbgrünlich und klebrig. In Wasser unlöslich, löst sich diese Substanz in einigen organischen Flüssigkeiten, vornehmlich in Alkohol und auch in wässerigem Alkali; auch geht sie mit Schwermetallen Verbindungen ein und gehört zu den stärkstreduzierenden Substanzen, die es überhaupt gibt. Aus diesen Gründen wurde das Produkt von Köhler mit dem Namen terpentinphosphorige Säure belegt. Sie ist nach ihm in alkalischer Lösung unverändert destillierbar, zeigt opodeldokartigen Geruch, ist bei Tieren verfüttert ziemlich ungiftig und erscheint unverändert im Harn. Die Analysen geben aber so verschiedene Zahlen für den Gehalt an P, C und H, daß das Vorliegen einer einheitlichen chemischen Verbindung nicht behauptet wird, sondern nur die Existenz von terpentinphosphorigen Säuren. Dem Zustandekommen dieser Verbindung verdankt nach Köhler das sauerstoffhaltige Terpentinöl seine antidotarischen Eigenschaften dem Phosphor gegenüber, da im Harn mit Terpentinöl behandelten phosphorvergifteten Individuen sich terpentinphosphorige Säure nachweisen läßt.

Rommelaere (l. c.) findet in der Substanz 9,74% P, Fort[1]) dagegen 16,85% P und meint: „L'essence de térébenthine forme donc avec le phosphore et l'oxygéne deux composés; le premier, celui qui à été analysé par Rommelaere, a pour formule $PH(C_{10}H_{15})_2O_2$ et le second celui que nous venons d'étudier $PH_2(C_{10}H_{15})_2$".

Busch erhält bei seinen Analysen im Mittel 15,06% P, die von Professor G. Dragendorff ausgeführten Kontrollen ergeben 16,17 bis 16,5% P. Bei der Darstellung der terpentinphosphorigen Säure modifiziert Busch die Köhlerschen Angaben hierüber insofern etwas, als er höchstens 2,5 Teile Phosphor auf 100 Teile ätherisches Öl nimmt, um zu verhindern, daß das Reaktionsprodukt noch unveränderten Phosphor enthält. Wenn man jedoch liest, daß die von ihm hergestellte terpentinphosphorige Säure ein Gift ist, daß sie in der Weise des Phosphors, nur in viel milderer Form wirkt, und das in größeren Gaben diesem ganz analoge pathologisch-anatomische Veränderungen hervorruft, so kann man sich des Eindruckes nicht erwehren, daß sie doch nicht ganz frei von elementarem Phosphor war. Ihr unveränderter Übergang in den Harn, den Köhler angibt, findet sich bei Busch nicht bestätigt.

Einige der bisherigen chemischen Angaben über unseren Körper wurden unter R. Koberts Anleitung von A. Fischer nachgeprüft. Er fand, daß derselbe, nach dem Vorgang von Busch dargestellt, kein Gemisch von Phosphor und Terpentinöl ist, daß bei der Destillation einer Temperatur von 100° mit Wasserdampf keine der beiden Komponenten sich im Destillat nachweisen läßt.

St. Minovici[2]) erwärmte ein Gemisch von Phosphor und kurz vor-

[1]) J. Fort, Des combinaisons chimiques du phosphore et de l'essence de térébenthine; deductions physiologiques et cliniques. Thèse de Paris 1881.

[2]) St. Minovici, Pharmaz. Zentralhalle **1904**, Nr. 28.

her destilliertem Terpentinöl im Verhältnis 1 : 10 2 Stunden lang auf 50°. Nach dem Erkalten goß er vom ungelöst gebliebenen Phosphor ab und gewann aus dieser Lösung durch Stehenlassen an der Luft und öfterem Dekantieren die wachs- oder paraffinähnliche weiße Substanz. Er beschreibt sie dann weiter: „Wird dieselbe mit Petroläther ausgewaschen und auf einer porösen Platte getrocknet, so bildet sich ein weißes Pulver, das, deutlich nach Knoblauch, Phosphor und Terpentinöl riechend, sich an der Luft nicht entzündet, aber mit leuchtender Flamme rauchbildend und einen Knoblauchgeruch verbreitend, brennt. Bei 85° tritt vollständiges Schmelzen ein. Das Pulver ist leicht löslich in Alkohol und Chloroform und wird in letzterem beim Hinzufügen von Äthyläther oder Petroläther nicht niedergeschlagen. Dasselbe ist unlöslich in Äther, Benzol, Wasser und Säuren. Wird das Pulver der Luft ausgesetzt, so wird dasselbe nach kurzer Zeit gelb, es bekommt das Aussehen eines durchsichtigen Harzes oder Balsams, es wird weich, elastisch, leimig. Bleibt es längere Zeit im Trockenapparat, so bildet es zu allerletzt ein Harz ähnlich dem Kolophonium. Selbst in einem verschlossenen Glasgefäß aufbewahrt, erweicht dasselbe und schwitzt eine klare, stark bewegliche Flüssigkeit aus, die oberhalb der leimartigen Masse schwebt.

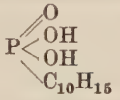
In der Elementaranalyse fand Minovici für gewöhnlich

$$C = 54{,}79\,\%,$$
$$H = 8{,}02\,\%,$$
$$P = 13{,}59\,\%$$

und berechnet für eine Verbindung von der Formel $PO_3H_2C_{10}H_{15}$

$$C = 55{,}55\,\%,$$
$$H = 7{,}87\,\%,$$
$$P = 14{,}35\,\%.$$

Letztere ist aber ein monoterpentiniges Phosphit, von der phosphorigen Säure sich ableitend, und Minovici nimmt an, daß demnach der terpentinphosphorigen Säure nachstehende Formel zukomme:



A. Colson[1]) in Paris, der die Umwandlung von gelbem Phosphor in andere Modifikationen unter dem Einfluß von Lösungsmitteln studierte, fand, daß Phosphor bei Luftabschluß von Terpentinöl zwar in der Hitze gelöst, in der Kälte aber unverändert in Krystallen wieder abgeschieden wird, während roter Phosphor sich in Terpentinöl gar nicht löst. Unter Umständen kann sich in Terpentinöl aber gelber Phosphor in der Hitze in roten umlagern und zwar unter Bildung von Phosphorwasserstoff.

Ganz anders aber sind die Vorgänge der Lösung von Phosphor in Terpentinöl bei Luftzutritt. Die diesbezüglichen wichtigsten Beobachtungen Colsons[2]) mögen hier in der Übersetzung folgen:

[1]) A. Colson, Annales de Chimie et de Phys. **14**, 554, 1908; Compt. rend. **145**, 1167, 1908; Compt. rend. **146**, 71 und 401, 1908.

[2]) A. Colson, Sur la semicatalyse: oxydation d'hydrocarbures à l'air en présence du phosphore. Compt. rend. **146**, 817, 1908.

„ . . . Hierbei trübt sich die Flüssigkeit, läßt einen weißen Niederschlag ausfallen, der bald die Form eines Gerinnsels annimmt, bald kolloidal ist, einen Geruch zeigt, unlöslich in Wasser, aber löslich in Äther, und besonders in Essigsäure ist. Dieser Niederschlag wurde abgesaugt und schnell mit trockenem Äther gewaschen; als Trias enthielt er Phosphor, Terpentinöl und einen Überschuß von Sauerstoff. Mit Wasser zusammengebracht, zersetzt sich das Produkt nicht und rötete Lackmus nicht; es enthielt also keine freie Phosphorsäure. Löslich war es in ammoniakalischem Wasser, enthielt also kein freies Terpentinöl mehr. Ein kampherartig riechendes Harz, vom Schmelzpunkt 77 bis 78°, das aus einer ätherischen Lösung und Trocknen an trockener Luft gewonnen wurde, zeigte die Zusammensetzung $PO_4H_3(C_{10}H_{16}O_3)_2$

	Gefunden	Berechnet
P in %	6,36	6,60
C „ „	51,54	51,52
H „ „	7,58	7,50

Die Formel $PO_4H_3(C_{10}H_{16}O_3)_2$ wurde der Verbindung in dieser Form ein wenig aus Gründen der Symmetrie gegeben, besonders um die Oxydation des Terpentinöls $C_{10}H_{16}$ deutlich zu zeigen. Sie verläuft verschieden, je nach den Bedingungen, unter denen man den Versuch macht; stets aber scheinen bei der Oxydation zwei Moleküle Kohlenwasserstoff auf ein Atom Phosphor zu kommen. Das Produkt schien in essigsaurer Lösung nicht beständig zu sein, da der Schmelzpunkt sich beim Älterwerden der Lösung erhöhte. Was nun auch die Konstitution dieser Verbindung sein mag, eine Oxydation des Terpentinöls steht fest. Sowie sie ganz unmittelbar und in einem weiten Temperaturspielraum eintritt, lehnt sie sich in keiner Weise an die langsam verlaufenden Oxydationen an.

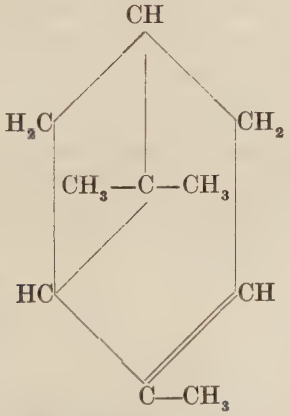
Es ist eine Art Katalyse, da ja ohne den Phosphor das Terpentinöl sich nicht oxydiert; aber gegenüber den sonstigen Erscheinungen der Katalyse verändert sich hier der Phosphor. Daher der Name Semikatalyse, den ich diesen stürmischen Erscheinungen beilege, bei denen der Sauerstoff in verschiedenen Mengenverhältnissen gebunden wird, obgleich das Verhältnis des in Reaktion getretenen Terpentinöles keineswegs ein beliebiges ist.

Nach diesen verschiedensten Angaben muß angenommen werden, daß, wenn überhaupt eine Reaktion zwischen Phosphor und den Terpenen der ätherischen Öle stattfindet, hierbei verschiedene Produkte entstehen. Denn die Angaben von Rommelaere und Colson, die in ihren Substanzen zirka 6 bis 9% Phosphor fanden, differieren so sehr von denen von Fort, Busch und Minovici, die ca. 15 bis 16% Phosphor erhielten, daß man hierin kaum Werte erblicken kann, die innerhalb der Analysenfehlergrenze liegen. Möglich,

daß hierbei die Bedingungen, unter denen gearbeitet wurde, mitsprechen; wahrscheinlicher ist aber die Art des angewandten Terpentinöles von Einfluß auf die Endprodukte. Für uns gilt es, als erste Frage nachzuprüfen:

Gibt es Verbindungen, die durch Einwirkung elementaren gelben Phosphors auf Kohlenwasserstoffe der Terpenreihe entstehen? Unter welchen Umständen bilden sich eventuell solche, und wie ist ihr chemisches Verhalten?

Zuvörderst möge ganz kurz das hier in Betracht Kommende über Terpentinöl rekapituliert werden[1]). Den Weltmarkt beherrscht amerikanische und französische Ware. Spanisches, deutsches, österreichisches und russisches Öl haben nur lokale und untergeordnete Bedeutung. Ihre chemische Zusammensetzung ist fast gleich; alle Sorten bestehen aus Kohlenwasserstoffen von der Formel $C_{10}H_{16}$. In Spuren können u. a. Limonen, Camphen und Fenchen vorkommen. Der Hauptsache nach bestehen sie, wie Wallach[2]) zeigte, aus ihrem optischen Verhalten nach zwar verschiedenen, chemisch aber identischen ungesättigten Verbindungen: l- und d-Pinen:



Das Überwiegen der einen oder anderen dieser beiden Komponenten richtet sich nach dem Produktionslande. Pinen bildet auch einen Hauptbestandteil sehr vieler anderer ätherischer Öle.

---

[1]) E. Gildemeister und F. Hoffmann, Die ätherischen Öle, Berlin 1899.

[2]) Wallach, Liebigs Annalen 227, 300, 1885.

Es fiel schon früh auf, daß Terpentinöl, das der Luft und dem Licht ausgesetzt war, sich veränderte: dickflüssiger wurde, einen scharfen Geruch und saure Reaktion, sowie höheres Volumengewicht und niedrigere Polarisation annahm, in Alkohol löslicher wurde und vor allem die Fähigkeit erhielt, andere Körper energisch zu oxydieren. Hieraus schlossen Schönbein, Berthelot, Houzeau u. a., daß diese Veränderungen auf eine langsame Oxydation durch den Sauerstoff der Luft zurückzuführen seien, indem das Öl den Sauerstoff in die aktive Modifikation, das Ozon, überführe und sich hiermit belade. Man nannte ein so verändertes Produkt infolgedessen „ozonisiertes Terpentinöl". Später erblickten Kingzett, Bardsky und Papasogli die Fähigkeit, zu oxydieren, in der Gegenwart von Wasserstoffsuperoxyd. Diese Veränderungen und besonders den scharfen Geruch führte H. Schiff[1]) auf das Vorhandensein einer aldehydartigen Verbindung $C_{10}H_{16}O_3$, die er durch Natriumbisulfit dem Öl entziehen konnte, zurück. C. Engel und J. Weißberg[2]) stellten die Beantwortung der Frage jedoch dahin, daß weder von der Bildung von Ozon, noch von Wasserstoffsuperoxyd die Rede sein könne. Sie erkannten, daß durch Autoxydation sich zunächst eine superoxydartig Verbindung durch Anlagerung von einem Molekül Sauerstoff an die doppelte Bindung des Pinens bildet, ein Anlagerungsprodukt, das leicht ein Atom Sauerstoff abgibt, das dann die oxydierende Wirkung auszuüben vermag. Als Temperaturoptimum fanden sie für diesen Vorgang ca. 100°. Statt „ozonisiertes" nennt man ein solches Terpentinöl daher besser „oxydiertes" oder „peroxydhaltiges". Die pharmakologischen Wirkungen dieser Substanz beschrieb seinerzeit Pallop[3]).

Jetzt eben fanden C. T. Kingzett und R. C. Woodcock (Journ. Soc. Chem. Ind. **31**, 265, 1912), daß bei der Einwirkung von Luftsauerstoff auf amerikanisches und russisches Terpentinöl, Pinen und andere Terpene neben Ameisensäure und Essigsäure Wasserstoffsuperoxyd entsteht. Dieselben Autoren haben schon

---

[1]) Schiff, Chem.-Ztg. **20**, 360, 1896.

[2]) C. Engel und J. Weißberg, Berl. Ber. **31**, 3046, 1898, **33**, 1090, **34**, 2933, 1901.

[3]) E. Pallop, Über die Wirkung des sog. ozonisierten Terpentinöls. Inaug.-Diss. Dorpat 1889.

in demselben Journal (**29**, 791, 1910) über etwas Ähnliches berichtet.

Die Einwirkung von reinem Ozon auf Kohlenwasserstoffe der Terpenreihe ist neuerdings von C. Harries[1]) und H. Neresheimer[2]) untersucht worden. Die erhaltenen Körper nennen diese Autoren Ozonide. Da aber die Bedingungen für ihr Entstehen bei der Autoxydation nicht gegeben sind, kann Näheres darüber hier füglich übergangen werden.

Wie eingangs schon erwähnt, erblicken viele in diesem oxydierten Terpentinöl als Oxydationsmittel die antidotarischen Eigenschaften gegen den Phosphor. Sie stellen sich die Reaktion so vor, daß das peroxydhaltige Öl ähnlich wie Kaliumpermanganat oder Wasserstoffsuperoxyd den elementaren Phosphor zu anorganischen Phosphoroxyden oxydiere, die ja nach unseren heutigen Anschauungen ungiftig sind.

Um diesen Vorstellungen zu begegnen, stellte ich meine Versuche mit vorher nach den Angaben des Deutschen Arzneibuches frisch rektifizierten Ölen und mit ganz reinen Kohlenwasserstoffen an. Nur zwei andere ätherische Öle habe ich so, wie sie vorgefunden wurden, benutzt.

Mit frisch gereinigtem französischen Terpentinöl wurde eine dunkle Flasche völlig gefüllt, rund 1,8% Phosphor hinzugegeben, rasch verschlossen und kurze Zeit in ein mäßig warmes Wasserbad gebracht. Nach mehrmaligem Umschütteln war eine völlig klare Lösung entstanden, die auch nach dem Erkalten keine Phosphorkügelchen ausfallen ließ. Während dreier Tage veränderte sich die Lösung nicht. Als jetzt die Flasche geöffnet wurde, machte sich ein intensiver Phosphorgeruch bemerkbar. Der Inhalt wurde nun in Krystallisierschalen ausgegossen und nach wenigen Minuten trat das öfter beschriebene Phänomen ein: die Lösung trübte sich, an der Oberfläche bildete sich ein Häutchen, das nach Erschütterung der Gefäße in Form eines weißen käsigen Gerinnsels zu Boden sank, der Phosphorgeruch verschwand. Unter dem Mikroskop ließen diese Massen irgendeine krystallinische Struktur nicht erkennen. Nach dem sie etwa 20 Stunden in Kontakt mit dem überschüssigen Öl geblieben

---

[1]) C. Harries, Liebigs Ann. **343**, 311, 1905.

[2]) C. Harries und H. Neresheimer, Berl. Ber. **41**, 38, 1908.

waren, hatten sie sich in Form eines gelben Harzes an die Gefäßwandungen festgeklebt. Das Harz wurde losgelöst und zwischen Tonplatten unter der Presse mit sehr starkem Druck ausgepreßt. Der nun restierende Körper war ein gelbes, völlig homogenes trockenes Harz, das sich im Mörser zu einem weißlichen, außerordentlich hygroskopischen Pulver zerreiben ließ.

Zum Zwecke der Phosphorbestimmung wurde im Tiegel mit Salpeter-Sodagemisch zerstört. 0,6424 g Substanz gaben 0,3114 g $Mg_2P_2O_7 = 13{,}49\,\%$ P.

Rektifiziertes deutsches Terpentinöl wurde mit ca. 1% Phosphor versetzt. Aus der Lösung, die sich vorher genau so verhielt, wie die mit französischem Öl bereitete, wurde ein Teil der durch Berührung mit der Luft entstandenen weißen Massen schon nach $^1/_2$ Stunde herausgenommen, ausgepreßt und mit dem jetzt erhaltenen Harz eine Phosphorbestimmung ausgeführt:

0,2754 g Substanz gaben 0,1360 g $Mg_2P_2O_7 = 13{,}80\,\%$ P.

Ein zweiter Teil wurde noch zwei Tage lang zusammen mit dem Überschuß von Terpentin belassen, und zwar tagsüber auf einem mäßig warmen Wasserbade. Die dann ausgeführte Phosphorbestimmung des abgepreßten Harzes ergab folgendes Resultat:

0,4544 g Substanz gaben 0,2182 g $Mg_2P_2O_7 = 13{,}35\,\%$ P.

Zwei andere ätherische Öle: Zitronenöl und Eukalyptusöl wurden mit ca. 2% Phosphor in ganz gefüllten verschlossenen Fläschchen kurze Zeit erwärmt. Der Phosphor löste sich zwar, die entstandene Lösung war aber milchig getrübt und enthielt an den Gefäßwandungen anhaftende Gerinnsel. In Schalen gegossen vermehrten sich die Niederschläge rasch, verharzten bald und zeigten nach dem Abpressen dieselben Eigenschaften wie die Produkte aus Terpentinöl. Hier wurden nur qualitative Phosphorbestimmungen ausgeführt.

Beim Vermischen eines 1%igen Phosphorolivenöles mit einigen anderen aufs Geratewohl herausgegriffenen ätherischen Ölen, nämlich mit Rosmarinöl, Lavendelöl, Bergamottöl, trübte sich das Gemisch bald, ja nach einigem Stehen war sogar geringe Ausflockung zu beobachten. Deshalb könnte man sich verwundern, wenn im Deutschen Arzneibuch V unter Phosphor seine Löslichkeit in fetten und ätherischen Ölen in einem Atemzuge genannt wird, ohne zu erwähnen, daß dies

ohne Umsetzungen nur bei ganz frischen ätherischen Ölen und bei Luftabschluß der Fall ist.

Hieran anschließend soll schon vorweggenommen werden, daß auch der Vorschlag von Schweissinger[1]) und P. Borisch[2]), als Konservierungsmittel dem Phosphoröl Limonen zuzusetzen, nicht als gerade sehr glücklich bezeichnet werden kann.

Bei Limonen und Phosphor wurde wie oben gearbeitet, nur war hier der Phosphorzusatz ein viel größerer, so daß sich beim Abkühlen der Lösung — immer unter Luftabschluß — bedeutende Mengen unveränderten Phosphors am Boden der Flaschen ansammelten, von denen klar abgegossen und hieraus nach Stehenlassen bei Luftzutritt und Abpressen das Harz gewonnen wurde, mit folgendem Phosphorgehalt:

0,1998 g Substanz gaben 0,0934 g $Mg_2P_2O_7 = 12{,}98\,\%$ P.
0,2592 „ „ „ 0,1258 „ „ $= 13{,}51\,\%$ P.

Zu den nun folgenden Versuchen wurde ausschließlich von Schimmel & Co. bezogenes l-Pinen aus spanischem Terpentinöl verwandt, das folgende Konstanten hatte: spezifisches Gewicht 0,848, Siedepunkt 159° α_D im 100 mm-Rohr $-27{,}4°$.

Die Darstellung der Pinen-Phosphorverbindung wurde zuerst wie früher betrieben, d. h. es wurde nach dem Vorschlag von Busch (l. c.) nicht mehr als 2,5 % Phosphor genommen und die Lösung bei Zimmertemperatur dem Lufteinfluß überlassen. Der Phosphorgehalt wurde hier im Mittel zu 13,7 % gefunden. Da aber so die Ausbeute nicht sehr groß war, wurde nach einigem Herumprobieren folgendes Verfahren als recht rationell erkannt. Ein geräumiger Rundkolben wurde mit Phosphor und Pinen beschickt, aufs siedende Wasserbad gebracht und ein lebhafter Luftstrom hindurchgesaugt. Hierbei kam es auf das Mengenverhältnis der beiden Körper nicht so sehr an; wurden 5, ja 10 % Phosphor genommen, so dauerte seine völlige Umwandlung nur viel länger. Die durch Abpressen vom überschüssigen noch anhaftenden Pinen befreiten Massen wurden in Natronlauge gelöst und diese klare gelbe Lösung im Scheidetrichter mit überschüssiger Salzsäure versetzt. Die darauf ausfallenden Massen wurden mit Chloroform aufge-

---

[1]) Schweissinger, Pharmaz. Zentralhalle **1902**, 295.
[2]) P. Bohrisch, Pharmaz. Zentralhalle **1909**, 618.

nommen und dieser Chloroformauszug mehrmals mit reinem Wasser gewaschen, um etwa noch vorhandene Salzsäure zu entfernen. Die Lösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet, dann auf dem Wasserbade, und als sie anfing sirupdick zu werden, mit Hilfe des Vakuums bei sehr gelinder Wärme abgedunstet.

So konnte man sichergehen, daß kein unveränderter Kohlenwasserstoff, auch nicht Spuren elementaren Phosphors zugegen waren und hierdurch eine Trübung des klinischen Bildes bei späterer Verfütterung großer Dosen nicht zu befürchten war.

Die Substanz löste sich nicht in Wasser, leicht in Alkohol, Chloroform, Aceton, ganz wenig nur in Äther, Petroläther, Benzol, gut auch in Essigsäure, ätzenden und kohlensauren Alkalien. Die organischen Lösungen reagierten gegen Lackmus sauer. Alkalische Kupfer-, Wismut- und ammoniakalische Silberlösung wurden beim Kochen reduziert. Der Geruch war schwach, spezifisch, nicht deutlich an Phosphor erinnernd. Alles dies gilt auch für die vorher aus Terpentinölen und anderen Terpenen bereiteten Produkte. Die Harzsäure aus Pinen-Phosphor war bei 82% geschmolzen.

Die Phosphorbestimmungen wurden hier nach der Methode von A. Neumann ausgeführt. Das Prinzip ist kurz, daß die organische Substanz im Kjeldahlkolben mit einem Gemisch von konzentrierter Schwefelsäure und Salpetersäure zerstört wird. Die Resultate fielen durchweg etwas höher aus, als bei der Verpuffung mit Soda-Salpeter, was wohl darauf zurückzuführen ist, daß bei letzter Methode trotz sorgfältigen Arbeitens Verluste nicht ganz vermieden werden können.

0,3436 g Substanz 0,1780 g $Mg_2P_2O_7$ = 14,42% P
0,5286 „ „ 0,2756 „ „ = 14,51% P
0,2130 „ „ 0,1092 „ „ = 14,27% P

Die nun mit Kupferoxyd ausgeführten Verbrennungen wurden 6 Stunden lang unterhalten. Es ergab sich:

I. 0,2964 g Substanz gaben 0,5956 g CO_2 + 0,2214 g H_2O = 54,79% C + 8,31% H
II. 0,1840 g Substanz gaben 0,3688 g CO_2 + 0,1344 g H_2O = 54,66% C + 7,99% H
III. 0,3252 g Substanz gaben 0,6560 g CO_2 + 0,2406 g H_2O = 55,01% C + 8,20% H

Als Mittelwerte ergeben sich in %

P = 14,40
C = 54,82
H = 8,17
berechnet für O = 22,61

Durch die Atomgewichte dividiert ergibt sich

P = 14,40 : 31 = 0,4645
C = 54,82 : 12 = 4,5683
H = 8,17 : 1 = 8,1700
O = 22,61 : 16 = 1,4141

Durch die kleinste dieser Zahlen : 0,4645 dividiert ergibt sich

$0{,}4645 : 0{,}4645 = P_1$
$4{,}5683 : 0{,}4645 = C_{9,83}$
$8{,}1700 : 0{,}4645 = H_{17,59}$
$1{,}4141 : 0{,}4645 = O_{3,02}$

Diese durch die Elementaranalyse gefundenen Werte lassen keinen Zweifel bestehen, daß in der Substanz auf **ein** Atom Phosphor **ein** Atom Kohlenwasserstoff und **drei** Atome Sauerstoff kommen. Nicht ganz klar ist jedoch, ob in ihr H_{17} oder H_{18} enthalten ist. Ein Vergleich mit der berechneten prozentualen Zusammensetzung von $PO_3C_{10}H_{17}$ und $PO_3C_{10}H_{18}$ läßt beide Möglichkeiten zu.

P = 14,34 %	P = 14,27 %
O_3 = 22,21 %	O_3 = 22,06 %
C_{10} = 55,52 %	C_{10} = 55,27 %
H_{17} = 7,92 %	H_{18} = 8,35 %

Einstweilen soll für die folgenden Berechnungen 216 = $PO_3C_{10}H_{17}$ als Molekulargewicht angenommen werden.

Zur weiteren Klärung wurden einige Salze hergestellt, zunächst das Natriumsalz.

Wie erwähnt, löst sich die Säure leicht in ätzendem und kohlensaurem Alkali. Es wurde nun zur gewogenen Menge überschüssige $^n/_4$-NaOH gebracht, erwärmt und der Überschuß mit $^n/_4$-HCl zurückfiltriert. 0,6432 g banden 7,7 ccm $^n/_4$-NaOH.

216 = Molekulargewicht binden also 2575 ccm $^n/_4$-NaOH.

1,3500 g banden 15,7 ccm $^n/_4$-NaOH.

216 = Molekulargewicht binden also 2519 ccm $^n/_4$-NaOH.

Dies zeigt, daß auf das angenommene Molekulargewicht von 216 mit 1 Atom Phosphor ziemlich genau 1 Molekül

Natron kommt, d. h. daß hiernach eine einbasische Säure vorliegen dürfte. Eine größere Menge Substanz wurde in der berechneten Menge NaOH gelöst und auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft. Es hinterblieb eine durchsichtige gelbe Masse, die nach dem Erkalten sich leicht zu einem weißen Pulver zerreiben ließ, das bei 105° völlig geschmolzen war. An der Luft zog es weniger Feuchtigkeit an wie die Muttersubstanz und hielt sich im Exsiccator aufbewahrt mehrere Wochen unverändert. Dann aber nahm es eine dunklere Färbung an und seine wässerige Lösung reagierte jetzt deutlich sauer. Die wässerige Lösung trübte sich nach Verdünnen mit viel Wasser etwas unter Fluorescenterscheinungen, wurde aber nach einiger Zeit wieder klar. In Alkohol und Chloroform war das Natriumsalz ebenfalls leicht löslich. Bei Erhitzen über 120° bräunte es sich unter Verbreitung eines sehr üblen Phosphingeruches.

Das Ammoniumsalz, durch Lösen der Säure in Ammoniak hergestellt, hinterblieb nach mehrstündigem Erwärmen auf dem Wasserbade als dickes dunkles Öl, das auch in der Kälte nicht fest wurde.

Weiter wurde die Säure mit einem Überschuß von Lithiumcarbonat und Wasser gekocht, vom ungelösten Carbonat abfiltriert und das Filtrat eingedunstet. Dem Abstandrückstand, der noch beträchtliche Mengen mit in Lösung gegangenen Carbonates enthielt, wurde das Lithiumsalz der Harzsäure mit starkem Alkohol entzogen. Beim Verdunsten hinterblieb es in Form gelblich-weißer Harzschüppchen, die bei 124° schmolzen, sehr luftbeständig waren und sich, außer in Alkohol, auch leicht in Wasser lösten.

Die Lithiumbestimmung ergab:

0,6692 g gaben 0,1198 Li_3PO_4 = 3,31% Li
berechnet: 3,10% Li

Zur Herstellung eines Bariumsalzes wurde die wässerige Lösung des Natriumsalzes mit sehr verdünnter Bariumchloridlösung versetzt, worauf ein weißer, kolloidaler Niederschlag ausfiel, der getrocknet ein weißes amorphes Pulver bildete, das luftbeständig war und sich in keinem der bekannten Lösungsmittel auflöste.

Die Bariumbestimmung ergab:

0,4322 g gaben 0,1728 g $BaSO_4$ = 23,53% Ba
0,5544 g „ 0,2204 g „ = 23,46% Ba
berechnet: 24,05% Ba

Weiter wurde die Säure mit Wasser und überschüssigem basischem Bleicarbonat einige Zeit gekocht; das klare Filtrat war schön gelb gefärbt. Es wurde eingedunstet und dem Rückstand mit 70%igem Alkohol das Bleisalz entzogen. Es hinterblieb nach dem Verdunsten in Form kleiner gelber, seidenglänzender Schüppchen, die luftbeständig waren und sich in Wasser und Alkohol lösten.

Die Bleibestimmung ergab:

0,3884 g gaben 0,1896 g $PbSO_4$ = 33,31% Pb
0,2940 g „ 0,1428 g „ = 33,16% Pb
berechnet: 32,28% Pb

Die Analysen der Fällungen mit essigsaurem Blei und mit Bleiessig gaben abweichende, nicht übereinstimmende Resultate. Auch waren die bei den Analysen der Quecksilber- und Kupferniederschläge gefundenen Werte nicht mit den obigen in Einklang zu bringen.

Hiernach dürften den ermittelten Salzen nachstehende Formeln zukommen:

$C_{10}H_{16}O_2P-ONa$
$C_{10}H_{16}O_2P-OLi$
$C_{10}H_{16}O_2P-O\rangle Ba$
$C_{10}H_{16}O_2P-O\rangle$
$C_{10}H_{16}O_2P-O\rangle Pb$
$C_{10}H_{16}O_2P-O\rangle$

Sie bestätigen, daß hier eine einbasische Säure vorliegt.

Eine 5%ige alkoholische Harzlösung und eine 5%ige wässerige Natronsalzlösung veränderte, im 200 mm-Rohr polarisiert, die Ebene des Lichtes nicht. Durch keine Manipulation waren aus dem Harz Produkte von krystallinischem Gefüge zu gewinnen. Entgegen den Angaben von Köhler und in Übereinstimmung mit denen von Busch und Fischer ging mit Wasserdampf weder aus der Lösung in Natronlauge, noch aus der in Alkohol, noch aus der Suspension der Säure in reinem Wasser etwas ins Destillat über. Schon beim längeren Erwärmen auf eine Temperatur von etwas über 100° zersetzte

sich die Substanz unter Entwicklung von gasförmigem Phosphorwasserstoff. Beim Erhitzen im Fraktionierkolben ging oberhalb von 180° eine schwach gelb gefärbte phosphorfreie Flüssigkeit über. Diese addierte, mit Schwefelkohlenstoff verdünnt und in eine Kältemischung gesetzt, Brom und ließ dann weiße Kryställchen ausfallen, die sich in Äther, Alkohol und Chloroform lösten und bei 96° geschmolzen waren. Durch alkoholische Kalilauge ließ sich aus der Bromverbindung eine schwach nach Campher riechende, leichtbewegliche Flüssigkeit abspalten, die bei 187° siedete. Diese Konstanten für das Bromadditionsprodukt wie auch für den halogenfreien Körper passen für Verbindungen, die Wallach[1]) als Pinoldibromid $C_{10}H_{16}Br_2O$ und als Pinol $C_{10}H_{16}O$ beschreibt. — Über 200° erhitzt lieferte das Harz dann braune, entsetzlich riechende phosphorhaltige Öle.

Bei der Reduktion mit Zink und Schwefelsäure, ebenso mit Natrium und Alkohol entstanden zähe, gelbe ölige Produkte von charakteristischem Phosphingeruch, die sich bei Versuchen, sie zu isolieren, als äußerst labil erwiesen.

Eine eisgekühlte Lösung der Substanz in Schwefelkohlenstoff färbte sich beim tropfenweisen Zusatz eines ebenfalls kalten Brom-Schwefelkohlenstoffgemisches intensiv gelbbraun und zeigte deutlich Bromgeruch, was sich auch beim längeren Stehenlassen nicht änderte: ein Zeichen, daß so kein Halogen angelagert wurde.

Das wässerige Natronsalz dagegen nahm unter Entfärbung reichlich Brom auf, es entwickelte sich dabei Bromwasserstoff. Das Produkt wurde durch Wasserdampfdestillation möglichst von diesem befreit, der Rückstand mit Salzsäure versetzt, der darauf entstehende Niederschlag wiederholt mit warmem Wasser bis zum Verschwinden der Salzsäurereaktion ausgewaschen, in Chloroform gelöst, diese Lösung über Natriumsulfat vom Wasser befreit, eingedunstet und schließlich im Vakuum völlig getrocknet. Es hinterblieb eine bräunliche Masse, die sich sehr leicht zu einem luftbeständigen Pulver zerreiben ließ. Nach der Methode von Pringsheim[2]) mit Hilfe von Natriumsuperoxyd zerstört,

[1]) Wallach, Liebigs Ann. **253**, 249, 1889; **277**, 115, 1893; **281**, 148, 1894.

[2]) H. H. Pringsheim, Berl. Ber. **36**, 4244, 1903.

ließ sich in ihr Brom nicht mehr nachweisen. Ihr Reduktionsvermögen hatte sie völlig eingebüßt, wogegen ihr Säurecharakter zugenommen hatte:

0,9122 g Substanz banden 19,3 ccm $^n/_4$-NaOH

Mit einigen Tropfen Perhydrol und etwas Wasser auf dem Wasserbade erwärmt, wurde die Harzsäure dunkler und luftbeständiger. Sie reduzierte jetzt ebenfalls nicht mehr. Das so erhaltene Oxydationsprodukt löste sich gut in Alkohol, Chloroform und Alkali.

Aus später genauer zu besprechenden Gründen wurde es der Analyse unterworfen mit folgendem Ergebnis:

0,6724 g Substanz gaben 0,3160 g $MgP_2O_7 = 13{,}09\,\%$ P
0,4224 g Substanz gaben 0,1996 g $MgP_2O_7 = 13{,}14\,\%$ P
0,2456 g Substanz gaben 0,4544 g $CO_2 + 0{,}1840$ g H_2O
$= 51{,}01\,\%$ C + $8{,}39\,\%$ H
0,3532 g Substanz gaben 0,6578 g $CO_2 + 0{,}2580$ g H_2O
$= 50{,}83\,\%$ C + $8{,}21\,\%$ H

Aus den Mittelwerten ergibt sich beim Vergleich mit der Berechnung:

Gefunden	Berechnet
P = 13,12 %	P = 13,22 %
C = 50,92 %	C = 51,28 %
H = 8,30 %	H = 8,12 %
	O = 27,37 %

die Formel $PO_4C_{10}H_{19}$.

0,8936 g Substanz banden 18,3 ccm $^n/_4$-NaOH
234 g = Molekulargewicht binden also 4792 ccm $^n/_4$-NaOH
0,5540 g Substanz banden 11,1 ccm $^n/_4$-NaOH
234 g = Molekulargewicht binden also 4852 ccm $^n/_4$-NaOH

Diese Werte passen annähernd für eine zweibasische Säure. Die Formel dafür läßt sich demnach auflösen: $P(OH)_2OC_{10}H_{17}O$.

Durch länger dauernde Oxydation selbst mit verdünnter Salpetersäure wurde aus der Ursubstanz Phosphorsäure abgespalten.

Bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat wurden physikalisch sich sehr verschieden verhaltende Spaltungsprodukte erhalten, je nach den Bedingungen, unter denen gearbeitet wurde, in alkoholischer oder alkalischer oder saurer Lösung.

Um das Reduktionsvermögen der frisch hergestellten

Substanz festzustellen, wurde versucht, die Mengen des reduzierten Kupferoxyduls im Allihnschen Röhrchen zu wägen. Die gefundenen Werte waren aber nicht übereinstimmend wohl infolge der dem Cu_2O stets noch anhaftenden harzigen Bestandteile. Infolgedessen wurde zu einer gröberen Methode gegriffen, die, wenn sie auch nicht allzuviel besagt, doch deutlich zeigt wie rasch das Reduktionsvermögen bei längerer Aufbewahrung im Exsiccator abnimmt. Zu einer siedenden Lösung der Substanz in Natronlauge wurde aus einer Bürette tropfenweise so lange Fehlingsche Lösung des D. A. B. V. zugetropft, bis eben ein bläulicher Farbenton bestehen blieb. Auf 1 g Substanz berechnet, wurden gebraucht bis zur bleibenden Blaufärbung:

14,2 ccm Fehling bei ganz frischer Substanz,
6,7 „ „ nach 4 wöchentlicher Aufbewahrung,
3,4 „ „ nach ca. 12 wöchentl. „

Das Bindungsvermögen für Alkali, ebenfalls auf 1 g, nahm analog zu; es wurden gebunden:

11,7 ccm $^n/_4$-NaOH von ganz frischer Substanz,
15,2 „ „ nach 4 wöchentlichem Aufbewahren,
16,0 „ „ nach ca. 12 wöchentl. „

Beim Aufbewahren findet also wahrscheinlich derselbe Vorgang statt wie bei der Oxydation mit Bromwasser oder Wasserstoffsuperoxyd.

Nach diesen Untersuchungen scheint es mir außer jedem Zweifel, daß bei der Einwirkung von elementarem Phosphor auf Terpenkohlenwasserstoffe eine wirkliche chemische Verbindung, ein Oxydationsprodukt organischer Natur entsteht, daß es sich hier keineswegs um rein mechanische Vorgänge handelt. Es würde sich nun weiter fragen, was wird aus dem Posphoratom und dem Terpenmolekül, inwieweit sind sie in der Verbindung verändert? Es wurde deswegen versucht, auf anderem Wege zu derselben Verbindung zu kommen. Nach den Angaben Semmlers[1]): „Stickstoff, Phosphor und andere dreiwertige Metalloide konnten bisher an Kohlenwasserstoffe nicht angelagert werden. — Wohl aber reagieren phosphorige Säure usw. zum Teil spielend leicht mit gewissen Kohlenwasserstoffen und

[1]) F. W. Semmler, Die ätherischen Öle, Leipzig 1906, Bd. I, S. 109.

liefern Verbindungen von großer Krystallisationsfähigkeit", wurde zunächst phosphorige Säure ins Auge gefaßt.

Wasserfreie phosphorige Säure und Pinen wurden im Kolben zusammengebracht, dieser verschlossen und einige Tage beiseite gestellt. Dann wurde einige Stunden lang auf dem Wasserbade erwärmt und schließlich auf offener Flamme erhitzt. Die Mischung blieb in zwei Schichten gesondert und hatte sich nur dunkler gefärbt. Aus ihr ließ sich das Pinen mit Wasserdämpfen unzersetzt wieder abtreiben.

Nach Michaelis[1]) lassen sich Verbindungen aromatischer Kohlenwasserstoffe mit Phosphor von Säurecharakter darstellen durch ca. 30 stündiges Erhitzen am Rückflußkühler der betreffenden Kohlenwasserstoffe mit Phosphortrichlorid unter Zusatz von käuflichem wasserfreien Aluminiumchlorid. Es entstehen zunächst Chlorphosphine von der Formel $R.PCl_2$, die sich durch Petroläther ausziehen lassen und sich bei Wasserzusatz zu phosphinigen Säuren $RP{<}^{OH}_{H}{=}O$ zersetzen.

Dementsprechend wurde einmal frisches Pinen so behandelt, dann dickflüssiges Pinen, das längere Zeit der Luft und dem Sonnenlicht ausgesetzt war, weiter Terpineol vom Schmelzpunkt 35° $C_{10}H_{17}OH$, und endlich Terpinhydrat in absolut alkoholischer Lösung. Die in allen diesen Fällen entstehenden Reaktionsprodukte — öliger und krystallinischer Natur — erwiesen sich als weit entfernt stehend von der erwarteten Verbindung und wurden, da dies über den Rahmen der vorliegenden Arbeit hinausgeht, nicht weiter beachtet.

Es wurde sodann ca. 50%ige wässerige unterphosphorige Säure einmal mit frischem, dann mit peroxydhaltigem Pinen ca. 30 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Auch hier wurde der gewünschte Körper nicht erhalten.

Wenn Semmler (l. c. S. 160) auch sagt: „In freiem Zustande wirken die dreiwertigen Metalloide auf die Aldehyde und Ketone der ätherischen Öle ebensowenig ein wie auf die Kohlenwasserstoffe und deren Alkohole", so wurde versucht, aus Oxydations- bzw. Hydrationsprodukten des Pinens und Phosphor Verbindungen zu erhalten. — In Terpineol vom

[1]) A. Michaelis, Liebigs Ann. **293**, 193, 1896.

Schmelzpunkt 35° wurde ein Phosphorstückchen gebracht, zum Schmelzen erwärmt und durchgeschüttelt, bis eine homogene Lösung entstanden war. Nach 5 Tagen war nicht nur im Mitscherlichen Apparat das Leuchten deutlich, sondern schon im gedämpften Tageslicht; das Gemisch roch intensiv nach Phosphor. Auch eine Lösung von Phosphor und Terpinhydrat in Schwefelkohlenstoff gab nach 5 Tagen eine positive Mitscherlichsche Probe, Beweis genug, daß in diesen beiden Fällen von einer chemischen Einwirkung der Terpenalkohole auf den Phosphor nicht die Rede sein kann.

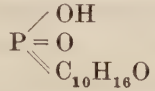
Nach diesen Ergebnissen ist es wenig wahrscheinlich, daß unsere Substanz ein Derivat der phosphorigen Säure ist. Mit größerer Berechtigung kann man sagen, daß ihr Verhalten auf einen Abkömmling der unterphosphorigen Säure hinweist. Das Terpenmolekül liegt in ihr nicht in Form eines Alkoholradikals vor. Da die Bildung immer und unter allen Umständen vor sich geht, wenn außer Phosphor und Terpen Sauerstoff zugegen ist, so müssen die Bedingungen für das Zustandekommen der Reaktion gesucht werden in der Fähigkeit gewisser Terpene, Sauerstoff aufzunehmen und einen Teil desselben zur Oxydation anderer Körper wieder abzugeben.

Diesen Vorgang hat Colson mit dem, wie mir scheint, recht treffenden Ausdruck Semikatalyse belegt. — Aus dem Produkt der Autoxydation des Pinens wurde über Pinolhydrat $C_{10}H_{16}(OH)_2$ ein Körper Pinol $C_{10}H_{16}O$ mit einer doppelten Bindung und einem intramolekular eingelagerten Sauerstoffatom isoliert[1]). Bezeichnet man nun ganz allgemein analog die Produkte Autoxydation von Terpenkohlenwasserstoffen als Terpenole[2]), so kann unserer Verbindung der Name einer

[1]) Sobrero, Compt. rend. **133**, 67. — Siehe außerdem die auf S. 300, Fußnote 1 zitierten Wallachschen Arbeiten.

[2]) Der Ausdruck „Terpinol" wurde von Wallach der Substanz ($C_{10}H_{16}O$) zugelegt, die beim Erwärmen von Terpinhydrat mit verdünnten Säuren entsteht, später aber als ein Gemisch erkannt ist. Da es sich bei den „Terpenolen" keineswegs um Alkohole handelt, sei wegen der Endung „ol" bezüglich der Genfer Nomenklatur um Nachsicht gebeten. — H. Hildebrand, Zeitschr. f. physiol Chem. **33**, 581, 1901) nennt die Derivate der Terpene $C_{10}H_{16}$, in die dieselben im Organismus vor ihrer Paarung mit Glucuronsäure übergeführt werden müssen, ebenfalls „Terpenole" und gibt ihnen die Formel $C_{10}H_{16}O$.

terpenolunterphosphorigen Säure, in diesem Falle **pinolunterphosphorige Säure** von der Formel



gegeben werden. Daß sie in chemisch völlig reiner Form vorgelegen hat, soll damit schon wegen ihrer leichten Zersetzlichkeit nicht gesagt sein. Zusammenfassend läßt sich also sagen:

Durch Einwirkung von Kohlenwasserstoffen der Terpenreihe (Pinen) auf Phosphor entsteht bei Sauerstoffzutritt eine chemisch sehr labile harzige Verbindung mit reduzierenden Eigenschaften, die als eine einbasische Säure in Erscheinung tritt. In dieser Säure, wahrscheinlich einem Derivat der unterphosphorigen Säure, kommt auf ein Atom Phosphor ein Molekül Kohlenwasserstoff, in dem die doppelte Bindung gesprengt, dagegen intramolekular ein Atom Sauerstoff aufgenommen zu sein scheint.

Anhangsweise sei noch bemerkt, daß sich die terpenolunterphosphorigen Säuren durch Verwendung von peroxydhaltigen Terpenen viel schneller bildeten wie bei reinen Kohlenwasserstoffen.

Eine zweite Hauptfrage war nun folgende:

Wie verhalten sich diese terpenolunterphosphorigen Säuren im tierischen Organismus; sind sie giftig, und wie werden sie ausgeschieden?

An dieser Stelle sei nochmals darauf hingewiesen, daß Köhler sie ungiftig und unverändert im Harn wiedergefunden haben will, während Busch das Gegenteil behauptet.

Nachstehende Versuche wurden mit pinolunterphosphoriger Säure, bzw. deren Natronsalz, die höchstens 2 Wochen alt waren, ausgeführt.

Zunächst einige Vorversuche. — Auf gewisse Mikroorganismen wirkte das Natronsalz bei der Prüfung nach der von R. Kobert ersonnenen und von seinen Schülern weiter benutzten Milchschwefelmethode[1]) erst bei einer Konzentration

[1]) Näheres über diese sehr bequeme und einfache Methode siehe bei H. Brüning, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **3**, 1906. — Der-

1:10 entwicklungshemmend ein: es besitzt also nur minimale antibakterielle Eigenschaften. — Dem Blut zugesetzt veränderte es dessen Spektrum nicht, insbesondere trat nicht das des Methämoglobins auf. Auf defibriniertes und mit physiologischer Kochsalzlösung verdünntes Blut wirkte es weder hämolysierend noch agglutinierend.

Ein vorzügliches Testobjekt zum Studium des Einflusses von Phosphor auf den Organismus ist das Huhn. A. Fränkel und F. Röhmann[1]) stellten zuerst fest, daß bei phosphorvergifteten Hühnern im Hungerzustande die Anzahl der roten Blutkörperchen erst allmählich, dann ganz rapide sinkt. Thaussig[2]) beobachtete bei dieser Tierart nach Applikation von letalen Phosphordosen eine enorme Zerstörung der roten Blutkörperchen und eine bedeutende Leukocytose. J. Vogel[3]) kommt nach seinen Untersuchungen zu folgendem Resultat: Nach kleinen, nicht letalen Phosphorgaben tritt beim Huhn eine Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen und des Hb-Gehaltes auf etwa die Hälfte, mit dem Höhepunkt am 3. bis 6. Tage ein. Gleichzeitig finden sich in den Exkreten reichliche Mengen von Gallenfarbstoffen. Nach Aussetzen der Phosphorverfütterung erholen sich die Hühner in längstens 1 Woche völlig.

Es wurde den Hühnern die terpenolunterphosphorige Säure (in den Protokollen abgekürzt = T.-P.) in Pillenform beigebracht. Die Zahl der roten Blutkörperchen (E.) wurde durch Auszählen von 80 Quadraten in jedesmal drei Präparaten in der Thoma-

---

selbe, Centralbl. f. inn. Med. 27, Nr. 14, 1906. — Karl Kobert, Ber. v. Schimmel & Co., Okt. 1906. — Derselbe, Pharm. Post, **1907**, 627ff. — P. Kettenhofen, Arch. intern. de Pharm. et de Thérap. **17**, 282, 1907. — H. Hildebrandt, Deutsche Ärzte-Ztg. **1908**. — H. Regenstein, Studien über die Anpassung von Bakterien an Desinfektionsmittel, Inaug.-Diss. Breslau 1912. — R. Geinitz, Vergleichende Versuche über die narkotischen und desinfizierenden Wirkungen der gangbarsten ätherischen Öle und deren wirksame Bestandteile, Rostocker Preisarbeit 1912.

[1]) A. Fränkel u. F. Röhmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**, 439, 1880.

[2]) O. Thaussig, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **30**, 161, 1892.

[3]) J. Vogel, Über die Wirkung des Phosphors auf die roten Blutkörperchen bei Hühnern, Inaug.-Diss. München 1902.

Zeißschen Zählkammer bestimmt, der Hb-Gehalt colorimetrisch nach Sahli. Die Blutproben waren aus einer Flügelvene entnommen und mit Hayemscher Lösung verdünnt.

1. Tierversuch. Huhn, 1800 g.

Tag	T.-P.	E.	Hb
	g		%
0.	—	2956000	82
1.	1		
2.	1	2782000	85
3.	1		
4.	1	3122000	86
5.	1		
6.	1	3094000	82
7.	1		
8.	2	2888000	82
9.	2		
10.	2	3156000	85
14.	—	3032000	84

2. Tierversuch. Huhn, 1540 g.

Tag	T.-P.	E.	Hb
	g		%
0.	—	3375000	90
1.	1		
2.	1	3296000	90
3.	1		
4.	1	3425000	88
5.	2		
6.	2	3398000	86
7.	2		
8.	2	3224000	90
12.	—	3284000	90

Alle zwei Tage wurden die Exkrete mit Alkoholäther ausgezogen und die intensiv grüne Lösung spektroskopiert. Das Spektrum war identisch mit dem des Chlorophylls — die Tiere hatten Grünfutter erhalten. Ein Verblassen des Kammes, wie es von den obigen Autoren erwähnt wird, war nicht festzustellen. Heute, nach 10 Wochen, sind die Hühner noch gesund.

Hiernach kann selbst von einer sehr geringen Phosphorwirkung beim Huhn nicht mehr die Rede sein.

Zu den beiden folgenden Tierversuchen wurde eine wässerige Lösung benutzt, die mit Natronlauge neutralisiert war und in 100 ccm 30 g terpenolunterphosphorige Säure enthielt. Sie wurde mit der Magensonde eingebracht.

3. Tierversuch. Kaninchen ♀, 2250 g.

Tag	T.-P.
	g
1.	3,0
2.	3,0
3.	3,0
4.	3,0

Am 5. Tage geht das Tier bei der ungeschickten Handhabung der Magensonde, die in die Lunge gerät, zugrunde. Es hatte wenig gefressen und saß stets scheu und zusammengekauert in einer Käfigecke.

Sektionsbefund: Beide Lungen schleimig ödematös. Die Magenschleimhaut erscheint im Fundus und am Pylorus leicht angeätzt. Darm, Leber, Niere und Herz makroskopisch o. B. Mikroskopisch in der Leber

ziemlich viel Fetttröpfchen, auch im Herzmuskel vereinzelt; nicht in der Niere.

4. Tierversuch. Kaninchen ♀, 2100 g.

Tag	T.-P. g
1.	3,0
2.	3,0
3.	3,0
4.	4,5
5.	6,0

Während dieser Zeit fraß das Tier wenig. Am 6. Tage nach der Fütterung traten Durchfälle ein, das Tier liegt auf dem Bauche ausgestreckt und macht einen kranken Eindruck. Am Morgen des 7. Tages wird das Kaninchen sehr unruhig: die Unruhe steigert sich gegen Mittag bis zu Konvulsionen, unter denen dann bald der Tod erfolgt.

Sektionsbefund: Blut von normaler Farbe. In der Brusthöhle nichts Auffallendes. Herz und Lunge sind normal, insbesondere frei von Ekchymosen; desgleichen das Bauchfell. Magen, Dünndarm und besonders der Dickdarm sind enorm aufgetrieben, die Gefäße dieser Organe sehr stark injiziert. Der Darminhalt ist schleimig-schaumig. Am Fundus des Magens mehrere pfennigstückgroße Ätzschorfe. Die Harnblase enthält wenige Kubikzentimeter trüben, nicht blutigen Urins. Leber und Nieren, von normaler Farbe, bieten makroskopisch keine Anzeichen einer vermehrten Fetteinlagerung. Mikroskopisch zeigt die Niere ein völlig normales Aussehen, die Leber einen die physiologischen Grenzen kaum übersteigenden Fettgehalt, das Herz vereinzelt Austritte von Blutkörperchen.

Ein für Phosphorvergiftung charakteristischer pathologisch-anatomischer Befund fehlt somit auch hier. Dagegen weisen die Durchfälle und die unzweideutigen Zeichen corrosiver Entzündung am Magendarmtractus auf eine Gastro-Enteritis hin, hervorgerufen durch die zu starke Konzentration der T.-P.-Lösung. Die vereinzelten capillären Blutungen im Herzmuskel lassen sich ungezwungen durch die kurz vor dem Tode eingetretenen Konvulsionen mit der hierdurch bedingten Blutdrucksteigerung erklären.

Um die Ätzwirkung möglichst abzuschwächen, wurde bei den drei folgenden Kaninchen die Substanz jedesmal in ca. 40 ccm Milch eingegeben, und zwar nur ein um den anderen Tag.

5. Tierversuch. Kaninchen ♀, 2300 g.

Tag	T.-P. g
1.	3,0
3.	3,0
5.	4,0

Außer etwas scheuem Wesen und verminderter Freßlust ist nichts zu beobachten. Nach weiteren 4 Tagen wird das Tier aus der Beobachtung entlassen und nach 3 bis 5 Wochen, ebenso wie die folgenden am Leben gebliebenen Tiere, zu neuen anderweitigen Versuchen benutzt.

6. Tierversuch. Kaninchen ♀, 2100 g.

Tag	T.-P. g
1.	3,0
3.	3,0
5.	4,0

An den ersten 4 Tagen zeigt das Kaninchen normale Freßlust. Am Morgen des 6. Tages sitzt es dyspnoisch atmend, ca. 40 mal in der Minute, im Käfig; es reagiert sehr lebhaft auf Insulte, der Puls ist 140, vor dem Maule befindet sich eitriges Sekret. Es wird an eine Pneumonie, bedingt durch die bei wiederholter Sondeneinführung nicht leicht vermeidbaren Insulte gedacht und das Tier in Ruhe gelassen. Am Morgen des 8. Tages liegt es tot im Käfig. Die Sektion bestätigt die Diagnose: Pneumonie. Die übrigen Organe werden als normal angesprochen.

7. Tierversuch. Kaninchen ♀, 1900 g.

Tag	T.-P. g
1.	3,0
3.	3,0
5.	3,0

Verhalten wie bei Versuch 5.

Die drei nächsten Kaninchen erhielten mit Natronlauge neutralisierte 5%ige T.-P. in physiologischer Kochsalzlösung.

8. Tierversuch. Kaninchen ♂, 3000 g.

Tag		T.-P. g
1.	subcutan	0,25
2.	„	0,25
3.	„	0,5
4.	„	0,5
5.	„	0,5
6.	„	0,5
7.	„	0,5
8.	intravenös	0,25
9.	„	0,5

Das Tier, das seinem Verhalten nach in seinem Wohlbefinden nicht gestört war, wird am 12. Tag für gesund erklärt und aus der Beobachtung entlassen.

9. Tierversuch. Kaninchen ♀, 3400 g.

Es ist gleichzeitig zu einem anderen Versuch benutzt, durch den das Ergebnis des nachstehenden aber nicht verdunkelt wird. Es frißt enorme Mengen.

Tag		T.-P. g
1.	mittags subcutan	1,0
2.	morgens „	1,0
2.	abends intravenös	0,25
3.	morgens „	0,5

Der Appetit hatte abgenommen. Am Mittag des 3. Tages wird das Kaninchen getötet. Der Sektionsbefund bietet makroskopisch kaum Veränderungen. Mikroskopisch ist der Fettgehalt der Leber als nicht sehr groß anzusehen. Im Myocard sind nur sehr vereinzelt kleinere Häufchen von Fetttröpfchen zu finden.

10. Tierversuch. Kaninchen ♀, 2850 g.

Tag		T.-P. g
1.	subcutan	0,5
2.	„	0,5
3.	„	0,5
4.	„	0,5
5.	„	1,0
6.	„	1,0
7.	„	1,0
8.	intravenös	0,5
9.	„	0,5

Das Tier ist nicht sehr munter und zeigt nur mäßigen Appetit. Da es aber am 12. Tage keinen deutlich kranken Eindruck macht, wird von weiteren Versuchen abgesehen.

11. Tierversuch. Hund ♂, 13900 g.

Tag	T.-P. g
1.	5,0
2.	7,5
3.	10,0

Der Hund sowie der folgende bekam die Substanz in Form von Kugeln, die mit Hackfleisch umwickelt waren. Eine Änderung im Befinden wird nicht beobachtet.

12. Tierversuch. Hund ♂, 21000 g.

Tag	T.-P. g
1.	11,0
2.	14,5
4.	13,0

Am 3. Tage sind die Faeces etwas breiiger wie gewöhnlich, sonst scheint das Wohlbefinden ungestört.

Durch diese Versuche ist mit Sicherheit festgestellt, daß die terpenolunterphosphorige Säure nicht

nur keine Phosphorwirkung mehr besitzt, sondern völlig ungiftig ist. Wenn einzelne Kaninchen auch nicht gerade durch ihr Wohlbefinden auffielen, so soll ihnen das in Betracht der mit der wiederholten Beibringung verbundenen Molesten nicht verdacht werden.

Die Harnbefunde bei den Kaninchen zeigten keine wesentlichen Abweichungen voneinander. Deshalb sind sie nicht einzeln angeführt, sondern sollen hier im Zusammenhang besprochen werden.

Der unveränderte Übergang der Substanz in den Harn, den Köhler annimmt, konnte schon von Busch nicht bestätigt werden. Dies ist auch kaum zu vermuten, ebensowenig wie das Auftreten von niederen Oxydationsprodukten des Phosphors und freier Terpene. Wie schnell Phosphite und Hypophosphite vom Tierkörper oxydiert werden, zeigen u. a. die Versuche von Ehrenfeld und Kulka[1]). Terpene und Derivate derselben konnten durch stichprobenweise ausgeführte Wasserdampfdestillationen nicht isoliert werden. Es stand vielmehr zu erwarten, daß der Phosphor der Verbindung zu anorganischem Phosphat verbrannt würde, während das abgespaltene Terpenderivat sich mit Glucuronsäure paarte.

Die Bildung von gepaarter Glucuronsäure wurde 1879 von Schmiedeberg und H. H. Meyer gefunden[2]). Die hier interessierenden Terpene und ihre Abkömmlinge gehen, soweit sie daraufhin untersucht sind, sämtlich diese Verbindungen ein[3]). Schmiedeberg[4]) sah im Hundeharn nach Terpentinöldarreichung gepaarte Glucuronsäure auftreten, ebenso E. Külz[5]). Fromm und Hildebrandt[6]) bestätigen dies im speziellen für Pinen und stellten als allgemeine Regel auf: Der Tierkörper verwandelt

---

[1]) R. Ehrenfeld und W. Kulka, Zeitschr. f. physiol. Chem. 59, 43, 1909.

[2]) O. Schmiedeberg und H. H. Meyer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **3**, 422, 1879.

[3]) Entnommen aus: „Der Harn", herausgegeben von C. Neuberg, Berlin 1911.

[4]) O. Schmiedeberg, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **14**, 308, 1881.

[5]) E. Külz, Zeitschr. f. Biol. **27**, 257, 1891.

[6]) E. Fromm und H. Hildebrandt, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 179, 1901

die cyclischen Terpene durch Oxydation oder Hydratation in Monohydroxylderivate, falls das dargereichte Produkt nicht bereits eine Hydroxylgruppe enthält. Die so dargereichten oder entstandenen Hydroxylverbindungen werden an Glucuronsäure gepaart und so ausgeschieden.

Dieser Satz ist, wie in einer demnächst erscheinenden Abhandlung gezeigt werden soll, für die Phosphor-Terpentintherapie von Bedeutung.

Zwei verschiedene Terpineole: $C_{10}H_{17}OH$ Schmelzpunkt 32° und Schmelzpunkt 35° und das Terpinhydrat fand R. Matzel[1]) als Glucuronsäureverbindung wieder.

Die Untersuchungen auf derartige Körper — als Leitfaden diente „Der Harn", herausgegeben von C. Neuberg[2]) — wurden tagtäglich während der Beobachtungszeit bei jedem Versuchstiere ausgeführt. Als Nachweis sollte ihr optisches Verhalten — Linksdrehung, nach der Hydrolyse Rechtsdrehung —, ihr Reduktionsvermögen nach der Spaltung und die Farbenreaktionen mit Orcinsalzsäure und Naphthorersorcin gelten. Es sei bemerkt, daß Drehungen unter $\pm$ 0,3° nicht gerechnet wurden. In keinem Falle ist mir nun der Nachweis gepaarter oder freier Glucuronsäuren gelungen. Daß dies nicht etwa an der Technik der Untersuchung lag, zeigten später die Befunde an Tieren, die freies Pinen erhalten hatten.

Die täglich von den Kaninchen ausgeschiedene Urinmenge schwankte zwischen 0 und 250 ccm, im Mittel betrug sie etwa 150 ccm. Das spez. Gewicht schwankte zwischen 1,012 und 1,028; die Reaktion war meist ganz schwach sauer, das Aussehen trübe. Mit saurem Blei geklärt, veränderte er die Ebene des polarisierten Lichtes weder vor noch nach der Hydrolyse. Reduktionsvermögen konnte ebenso wie Zucker (durch Gären) und Eiweiß niemals nachgewiesen werden. Durch Säurezusatz trat auch beim Kochen keine Klärung ein. Kupfersulfat erzeugte in dem noch mit etwas Säure versetzten Urin eine schmutzig olivengrüne Fällung, die sich in Säure und beim Kochen nicht löste. Zur Kontrolle wurden Harnproben von verschiedenen normalen Kaninchen ebenso behandelt, dies Phänomen aber nicht beobachtet.

[1]) R. Matzel, Arch. internat. de Pharm. et de Thérap. **14**, 331.
[2]) C. Neuberg, Der Harn. Handb. Julius Springer, Berlin 1911.

Von den gleichzeitig im Versuch befindlichen Kaninchen wurde der Harn von mehreren Tagen gesammelt. Eine Portion wurde nach dem Ansäuern mit Kupfersulfatlösung versetzt, der Niederschlag nach dem Absetzenlassen und Auswaschen mit starker Salzsäure zerlegt. Die resultierenden unlöslichen amorphen Massen wurden dann in Chloroform aufgenommen, gereinigt und schließlich nach dem Eindunsten im Vakuum als braunes Harz erhalten. Die Phosphorbestimmung ergab:

0,3200 g Substanz gaben 0,1436 g $Mg_2P_2O_7 = 12{,}49\,\%$ P,
0,8432 g „ „ 0,2174 g $Mg_2P_2O_7 = 12{,}53\,\%$ P.

Zur Neutralisation dieser sauren Verbindung wurden verlangt an Alkali:

I. 16,5 ccm $^n/_4$-NaOH von 0,7552 g Substanz, demnach 5000 ccm $^n/_4$-NaOH von 229 g Substanz;

II. 13,8 ccm $^n/_4$-NaOH von 0,6376 g Substanz, demnach 5000 ccm $^n/_4$-NaOH von 237 g Substanz.

Eine zweite Portion der gesammelten Kaninchenurine wurde nach Ansäuern zum Sirup eingedunstet und dieser mit Chloroform ausgeschüttet. Nach Reinigung dieses Auszuges konnte ebenfalls ein braunes Harz isoliert werden, dessen Phosphorgehalt und Alkalibindungsvermögen mit dem des nach der Kupfermethode gewonnenen Produktes übereinstimmte[1]).

Der Harn von den beiden Hunden bot denselben Befund. Durch Kupferfällung und Chloroformausschüttelung ließ sich das braune Harz isolieren mit fast denselben Zahlen für Phosphorgehalt und Basizität wie beim Kaninchen. Es ließ sich beim 12. Tierversuch 5 Stunden nach der Verfütterung zuerst nachweisen. Die Ausbeuten waren entsprechend den gereichten Mengen natürlich nicht größer.

---

[1]) Es sei bemerkt, daß bei der Verarbeitung der gesammelten und länger aufbewahrten Kaninchenurine im Gegensatz zum normalen Harn eine merkwürdige Erscheinung auftrat. Nach dem Zusatz von Salzsäure und Erwärmen färbte sich die Flüssigkeit bordeauxrot. Durch Ausschütteln mit Äther wurde ein prachtvoll roter Farbstoff isoliert, der sich bei der chemischen und spektroskopischen Untersuchung (nach Rosin, Virchows Arch. **123**, 519, 1891) als Indigrot herausstellte. Meines Wissens ist beim Pflanzenfresser dergleichen noch nicht konstatiert worden und bin ich auch vor der Hand nicht imstande, eine Erklärung hierfür zu geben.

Ergebnisse.

1. Extra corpus bildet sich aus Terpentinöl (Pinen) und Phosphor eine Verbindung, die nicht terpentinphosphorige Säure, sondern besser

2. terpenolunterphosphorige Säure zu nennen ist.

3. Die analysierten Salze derselben: das Na-, Li-, Ba- und Pb-Salz sprechen für eine einbasische Säure.

4. Bei gelinder Oxydation im Reagensglas entsteht daraus Terpenolphosphorsäure.

5. Im Tierkörper erleidet die ungiftige terpenolunterphosphorige Säure eine ähnliche, wenn nicht identische Umwandlung wie bei der gelinden Oxydation im Reagensglas, d. h. sie wird als Terpenolphosphorsäure $P(OH)_2OC_{10}H_{17}O$ ausgeschieden.

6. Gleichzeitig kann in diesem Verhalten eine Stütze für die Behauptung erblickt werden, daß es sich bei dem Einwirkungsprodukt von Phosphor auf Terpen einmal um eine echte chemische Verbindung handelt, dann auch, daß der Phosphor in dieser Substanz fest an den Kohlenwasserstoff gebunden ist, denn sonst würde letzterer vom Organismus nach allen Erfahrungen in Glucuronsäurepaarung ausgeschieden.

Die bedeutsamste Frage, namentlich für den heilbringenden Arzt: läßt sich die Tatsache, daß durch Einwirkung von Terpen auf Phosphor bei Sauerstoffgegenwart eine ungiftige Substanz entsteht, therapeutisch bei der Phosphorvergiftung verwerten, und zwar gegen den bereits resorbierten Phosphor? — soll in einer weiteren Publikation, die bereits teilweise fertig ist, von mir besprochen werden.

Lebenslauf.

Ich, Ernst Sieburg, bin geboren am 6. III. 1885 zu Borken in Westfalen als Sohn des Rechnungsrates Ernst Sieburg. Meine Schulbildung erhielt ich auf dem Realgymnasium zu Altena in Westfalen und auf dem Gymnasium zu Elberfeld, das ich Ostern 1900 mit dem Zeugnis der Reife für Obersekunda verließ, um die Apothekerkunst zu erlernen. Nach Absolvierung der vorgeschriebenen Lehr- und Conditionszeit bezog ich Ostern 1905, um Pharmazie und Naturwissenschaften zu studieren, die Universität München; weiter studierte ich in Leipzig und Rostock. In Rostock bestand ich im Sommer 1907 die pharmazeutische Staatsprüfung. Ich widmete mich nun hauptsächlich chemischen Studien und bereitete mich privatim auf die Reifeprüfung vor, die ich unter dem 17. IX. 1908 auf dem Gymnasium zu Recklinghausen in Westfalen nachholte. Ich ließ mich dann in der medizinischen Fakultät zu Rostock inscribieren. Am 27. VII. 1909 erhielt ich die Approbation als Apotheker und nach Bestehen der Hauptprüfung als Nahrungsmittelchemiker am 7. VIII. 1911 den Ausweis zur Befähigung als Nahrungsmittelchemiker. Der ärztlichen Vorprüfung habe ich mich im Winter-Semester 1910/11 unterzogen. Seit 1. II. 1912 bin ich Assistent am Institut für Pharmakologie und physiologische Chemie der Universität zu Rostock.